

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

N° 631

THÈSE

pour
le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

GOUJARD Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 18 Mars 1936 à AUBERVILLIERS
(Seine)

L'ASSOCIATION PÉNICILLINE-COLISTINE
EN
PATHOLOGIE OTORHINOLARYNGOLOGIQUE

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

Président de Thèse : Monsieur le Professeur M. AUBRY

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

Année 1963.

N°

T H E S E

pour

le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

G O U J A R D Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Mars 1936 à AUBERVILLIERS

(Seine).

L'ASSOCIATION PENICILLINE - COLISTINE

EN

PATHOLOGIE OTORHINOLARYNGOLOGIQUE

Présentée et soutenue publiquement le :

Président de Thèse : Monsieur le Professeur M. AUBRY.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine T., Aubin A., Bénard H., Bulliard H., Cadenat F., Chabrol. E., Debré R., Fey B., Galliard H., Gastinel P., Halphen E., Hazard R., Heuyer G., Lantuejoul P., Laroche G., Lavier G., Lévy-Solal E., Lian C., Mathieu P., Mocquot P., Monod R., Moreau R., Moulonguet P., Mouquin M., Olivier E., Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis D., Piédelièvre R., Quénu J., Richet C., Sénèque J., Strohl A., Tanon L., Verne J.

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR. . . . { Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR. . . . { Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM
Anatomie	DELMAS A.
Anatomie pathologique.	DELARUE J.
Anesthésiologie.	BAUMANN J.
Biochimie médicale	{ JAYLE M.F. SCHAPIRA G.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale.	FAUVERT R.
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD J.
Embryologie.	TUCHMANN H.
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).	JOANNON P.
Histologie	GIROUD A.
Hygiène et médecine préventive	BOYER J.
Médecine du travail.	DESOILLE H.
Médecine légale.	DEROBERT L.
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE R.
Parasitologie.	BRUMPT L-C.
Pathologie chirurgicale.	LAURENCE G.
Pathologie exotique.	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F-P.
Pathologie médicale.	N...
Pathologie respiratoire.	TURIAF J.
Pathologie et thérapeutique générales...	BOUDIN G.
Pharmacologie.	CHEYMOL J.
Physiologie.	{ BINET L. BARGETON D.
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE F.
Physique médicale.	{ DOGNON A. DJOURNO A.
Radiologie médicale.	DESGREZ H.

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX J.
Thérapeutique	CONTE M.
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE M.

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale.	{ DESGREZ P.
Biologie médicale	{ POLONOVSKI J.
Hygiène et médecine préventive.	BOURLIERE F.
Pharmacologie	DEPARIS M.
Physiologie	LEVY Melle J.
Physique médicale	PARROT J.
	KELLERSHOHN L.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE P.
	{ Beaujon LORTAT-JACOB J-L.
	{ Cochin. LEGER L
	{ Cochin. ABOULKER P.
Cliniques chirurgicales	{ Hôtel-Dieu. PATEL J.
	{ Pitié CORDIER G.
	{ Saint-Antoine GOSSET J.
	{ Salpêtrière SICARD A.
	{ Tenon OLIVIER Cl.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE M.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES F.de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER J.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS R.
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE P.
	{ Boucicaut MILLIEZ P.
	{ Broussais LENEGRE J.
	{ Cochin JUSTIN-BESANCON L.
Cliniques médicales.	{ Cochin BROUET G.
	{ Hôtel-Dieu BARIETY M.
	{ Lariboisière SEZE s. de
	{ Pitié DREYFUS G.
	{ Saint-Antoine KOURILSKY R.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY C.

Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES L. da
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN R.
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque LACOMME M.
	{ Foch (Suresnes) MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY M.
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG M.
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE J.
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD E.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX M.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE A.
Clinique toxicologique	GAULTIER M.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI P.
Séméiologie médicale	DOMART A.
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX F.
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE R.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN R.

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR H.
	{ LHERMITTE F.
	{ PEQUIGNOT H.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM		MM
Anatomie	{ CABROL C.	Anesthésiologie	{ KERN E.
	{ COUINAUD C.		{ VOURC'H G.
	{ GILLOT C.		{ BARBIER P.
	{ OLIVIER G.		{ pr. s. ch.
	{ pr. s. ch.	Bactériologie	{ CHRISTOL D.
	{ GAUTHIER-VILLARS		{ LE MINOR L.
	{ Melle P. pr. s. ch.		{ TOURNIER P.
	{ ABELANET R.		{ BAULIEU Et. m.conf.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE G.		{ BOURILLON R.
	{ GUYGOU ch. m. conf.		{ CARTIER P.
	{ NEZELOFF Ch.	Biochimie médicale	{ DREYFUS J. Cl.
	{ ORCEL L;		{ GONNARD P.
	{ PAILLAS J.		{ KRUH J.
			{ JEROME H.

Biologie appliquée à l'éducation Physique et aux Sports	PLAS F.	Orthopédie.	{ JUDET R. MEARY R. POSTEL M. RAMADIER J.
Carcinologie.	{ BOIRON M. DENOIX P. MATHE G. SELIGMANN M.	Oto-rhino-laryngologie. .	{ DEBAIN J. PIALOUX P.
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE J. DUPERRAT B.	Parasitologie.	{ GOLVAN Y. LAPIERRE J.
Electro-Radiologie. .	{ LEDOUX-LEBARE G. BESSIS M.		{ BARCAT J. BINET J-P. CERBONNET G. CHATELIN C.-L. DUBOST Ch. DUBOST Cl. FAUREL J. FLABEAU F. GARBY M. GARNIER H. Cl. de
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J. DUHAMEL G.	Pathologie chirurgicale..	GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN A. LATASTE J. LOYGUE J. MERCADIER M. NATALI J. PELLERIN D. PERROTIN J. ROBERT H. THOMERET G.
Histologie.	{ COUJARD R. pr. s.ch. MAROIS M. RACADOT J.		
Hydrologie.	{ BESANCON F. CORNET A.	Pathologie exotique. . .	SCHNEIDER J.
Hygiène.	{ BOYER J. pr. s. ch. BLANCHER G. CORRE-HURST Mine L. SAPIN-JALOUSTRE H.		
Maladies infectieuses	{ BASTIN R. Pr. s. ch. DUPONT V.		
Médecine légale. . .	{ FOURNIER E. GUENIOT M. HADENGUE A.		
Médecine du travail.	ALBAHARY C.		
Neuro-chirurgie. . .	PERTUISET B.		
Neurologie.	LAPRESLE J.		
	{ GRANJON A. HERVET E; LE LORIER G. LEVY J. MORIN P. MUSSET R. ROBEY M. SENEZE J. SUREAU C. THOYER-ROZAT J.	Pathologie expérimentale.	{ BENHAMOU J.-P. BERTHAUX P. BOIVIN P. CROSNIER J. HARTMANN L. LOEPER J. Pr. s. ch. MAURICE J. MIKOL Cl. RICHET G.
Obstétrique.			{ AUSSANNAIRE M. BOUVIER J. BOUVRAIN Y. BRICAIRE H. BRISAUD H. BROCARD H. BUGE A. CATINAT J.
Ophtalmologie. . . .	{ BREGEAT P. DUBOIS A. SARAUX H.	Pathologie médicale. . . .	

	{ CHRETIEN J.	Physiologie	{ DURAND J.
	{ COBLENTZ B.		{ GIRARD m. conf.
	{ CONTAMIN F.		{ HUGELIN A.
	{ COURY C.		{ SCHERRER J.
	{ ETIENNE J.-P.		
Pathologie médicale..	{ FREZAL J.		{ CHANTEUR J.
	{ FRITEL D.		{ GOUGEROT L. m. conf.
	{ HENNEQUET A.		{ pr. s. ch.
	{ HIMBERT J.	Physique médicale.	{ GREMY F. m. conf.
	{ HOUSSET E.		{ MILHAUD G.
	{ LAROCHE Cl.		{ PELLERIN P.
	{ LESOBRE R.		{ ROUCAYROL J.-Cl
	{ LEVEQUE B.		{ TUBIANA M. m. conf.
	{ MACREZ C.		
	{ MOREAU L.	Pneumo-phthisiologie.	{ KREIS B.
	{ NICK J.		{ MEYER A.
	{ ROYER P.		{ RENAULT P.
	{ TOURNEUR R.	Psychiatrie.	PICHOT P.
	{ WOLFROMM R.		
	{ LAFOURCADE J.	Psychiatrie infantile.	{ DENIKER P.
	{ LEPERCQ G.		{ DUCHE D.
	{ MANDE R.		{ FLAVIGNY H.
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZIGONAGGI P.	Rhumatologie.	DELBARRE R.
	{ POLONOVSKI C.		{ pr. s. ch.
	{ ROSSIER A.		
	{ VIALATTE J.	Stomatologie.	{ CERNEA P.
			{ CHAPUT Mme A.m.c.agr
			{ GRELLET M.
Pharmacologie.	{ BOISSIER J.		
	{ LECHAT P.	Thérapeutique.	{ CHASSAGNE P.
			{ MARCHE J.
	{ BARRES G.		
	{ DEJOURS P.	Urologie.	{ AUVERT J.
	{ pr. s. ch.		{ MOULONGUET A.
			{ QUENU L.

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie.	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique. {	DESVIGNES P.
Clinique chirurgicale .	VERNE J.-M.		OFFRET G.
		Clinique pédiatrique et pué-	
Clinique médicale. . .	{ PERRAULT M.	riculture.	LAPLANE R.
	{ RAMBERT P.		
	{ THIEFFRY S.	Clinique psychiatrique . .	BARUK H.
Clinique obstétricale .	{ GRASSET J.	Clinique urologique. . . .	KUSS R.
	{ MAYER M.		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr.s.ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

{ BOLTANSKI E.
LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA J.
Secrétaire principal	Melle CHAINTREUIL G.
Conservateur en Chef de la Bibiothèque	} M. le Docteur HAHN A.
Conservateur du Musée d'Histoire de la	
Médecine	} Mmes DUMAITRE P., LE NOIR G., QUIEVREUX E.
Conservateurs.	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET J., FORGET F.
	{ Mlle LAURENT H.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon PERE

Il a su, par son exemple, me donner
très tôt le goût et l'amour de la Médecine.

A ma MERE

C'est grâce à son abnégation que j'ai pu terminer mes études. Je lui dédie ce travail en témoignage de mon immense reconnaissance et de ma profonde affection.

A ma FEMME

Avec mon infinie tendresse.

A mon FRERE

A mes ONCLES et TANTES

A tous les MIENS

A tous mes AMIS

A mon Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de clinique otorhinolaryngologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière.

Il m'a fait le très grand honneur de
m'agréer dans son Service et d'accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A mon Maître

Monsieur le Docteur André LEMARIEY
Laryngologiste de l'Hôpital Trousseau.

Il m'a accueilli dans son Service
avec beaucoup de bienveillance et m'a fait profiter
de ses immenses connaissances dans le cadre de l'O.R.L.
infantile. Qu'il me permette de lui exprimer ici ma
reconnaissance et ma respectueuse admiration.

A mon Maître

Monsieur le Docteur Jean BOURDIAL
Laryngologiste de l'Hôpital Beaujon.

Il a guidé mes premiers pas en O.R.L.
Son enseignement me fut très précieux, et sa
bienveillance sans borne. En témoignage de mes
sentiments très respectueux et très reconnaissants.

A Monsieur le Professeur agrégé Paul PIALOUX
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Laryngologiste des Hôpitaux.

Il a bien voulu m'inspirer le sujet de ce
travail.

Qu'il me permette de lui renouveler ici toute ma
reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il m'a
porté dans l'élaboration de celui-ci. Son enseignement
clinique quotidien me fut très précieux.

A MM. les Docteurs

Jean LABAYLE	Laryngologiste des Hôpitaux
Henri MULIER	Laryngologiste des Hôpitaux
Yves LALLEMANT	Laryngologiste des Hôpitaux
Gilbert SENECHAL	Laryngologiste des Hôpitaux
Guy JOST	Laryngologiste des Hôpitaux
François PAQUELIN	Laryngologiste des Hôpitaux

En témoignage de ma reconnaissance et de mon
profond respect.

A MM. les Docteurs

P. CECCALDI	
L. CUZIN	Attachés de Consultation
J. BOURDON	à l'Hôpital Lariboisière

Il m'est agréable de les remercier ici pour les
conseils qu'ils m'ont toujours généreusement prodigués.

A Monsieur le Docteur

C.H. CHOUARD	Chef de Clinique
--------------	------------------

Qui m'a très aimablement assisté dans la rédaction
de ce travail.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

M. le Professeur P. MOULONGUET

M. le Professeur R. MORTAU

M. le professeur J. HAMBURGER

M. le Docteur Y.J. LONGUET

M. le Docteur R. HUMBERT

M. le Docteur C. LAUNAY

M. le Professeur E. BERNARD

M. le Docteur J. CANIVET

M. le Professeur P. CHASSAGNE

En Hommage Respectueux.

L'ASSOCIATION

=====

PENICILLINE - COLISTINE

=====

E N

PATHOLOGIE

=====

OTORHINOLARYNGOLOGIQUE

=====

INTRODUCTION

=====

LA COLISTINE

=====

GENERALITES.

- Structure chimique
- Aspect physique

ACTIVITE.

- In vitro
 - . Spectre
 - . Action bactériostatique
 - . Action bactéricide
 - . Association de la Colistine avec d'autres antibiotiques
- In vivo
 - . Action chez l'animal
 - . Action chez l'homme

EXPERIMENTATION CLINIQUE.

L'ASSOCIATION COLISTINE-PENICILLINE.

=====

GENERALITES.

UTILISATION EN CLINIQUE HUMAINE.

EXPERIMENTATION PERSONNELLE.

=====

MATERIEL ET METHODES.

OBSERVATIONS.

EXPOSE DES RESULTATS.

CONCLUSIONS.

=====

BIBLIOGRAPHIE.

=====

LA COLISTINE

=====

GENERALITES.

En 1950, au Japon YASUO KOYAMA extrait d'une culture purifiée d'aérobacillus colistinus, bactérie voisine du bacillus polymyxa, un polypeptide basique dont il démontre l'action antibiotique. Cette origine bactérienne l'oppose d'emblée aux antibiotiques fungiques notamment pénicillium et streptomycines.

Structure Chimique

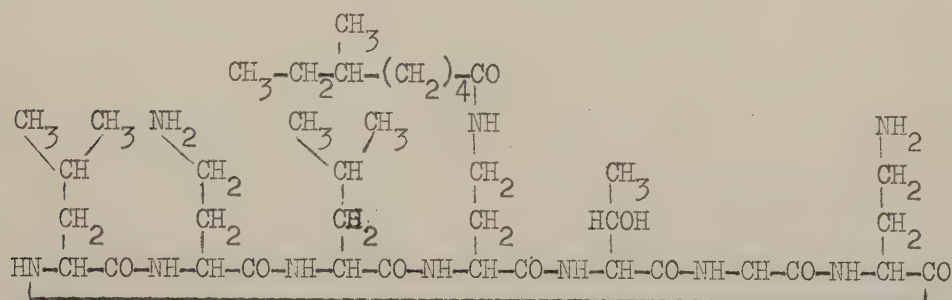
La structure de ce polypeptide étudiée au Japon et corroborée par les travaux français répond à la formule globale :

C 45. H 85. O 10. N 13. de P.M. 1200 $\pm$ 50 de structure cyclique et dont l'hydrolyse libère des acides aminés :

- ac. α γ diaminobutyrique : 18,11 %
- l. thréonine : 11,76 %
- dl. leucine : 10,67 %

1 acide aliphatique : ac. méthyl 6 octanoïque

Ce qui permet de lui donner pour formule :



Cette structure polypeptidique et son origine permettent de la rapprocher du groupe des polymyxines. Cette parenté se vérifie également par certaines propriétés bactériologiques communes.

.../...

Aspect Physique

La colistine est une poudre blanc-jaunâtre, cristalline, inodore, mais de saveur très légèrement amère.

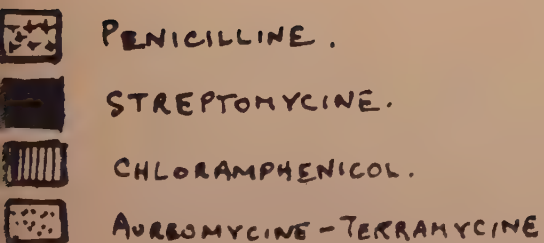
Elle est thermostable (résiste à une température de 100° pendant plusieurs jours) elle est très soluble dans l'eau.

Elle présente un spectre d'absorption ultra-violet maximum à 225 mμ

Dosage

Les doses de colistine se définissent en unité internationale. Cette unité est la plus petite quantité de colistine capable d'inhiber la croissance de *Escherischia coli*, souche NIHJ (*Escherischia coli* 95 ISM) dans 1 ml de bouillon à pH 7,2.

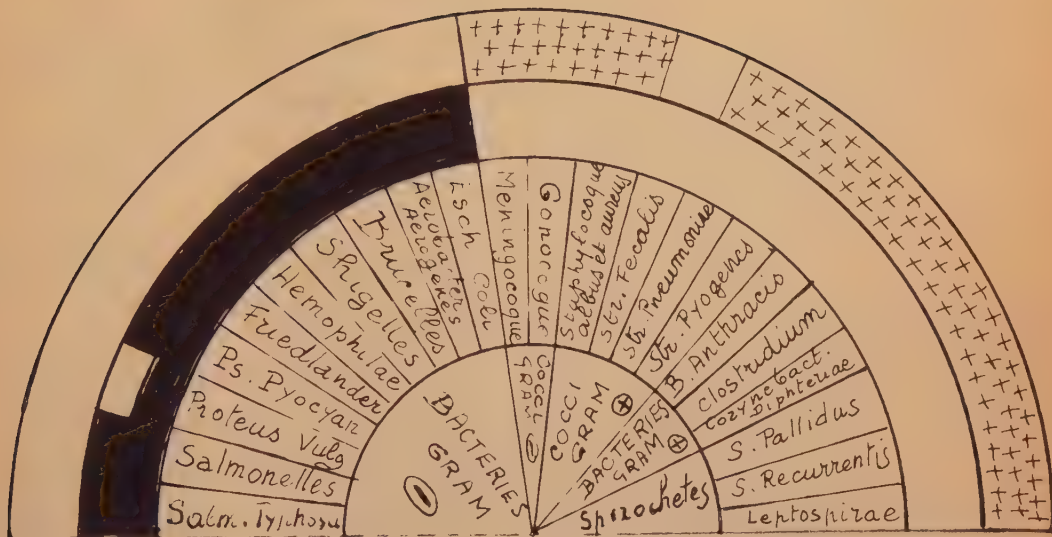
Plusieurs techniques microbiologiques de dosage ont été proposées. Les premières utilisent *Escherischia coli* comme germe-test, et Yasuo Koyama a décrit lui-même une technique particulière de diffusion en gélose, cette technique est encore employée mais elle est assez peu sensible. Aussi utilise-t'on, notamment dans le cas de produits de titre faible (comme les sérums) ou de composition complexe, où le dosage avec *Escherischia coli* peut être perturbé, des méthodes de dosage plus sensibles en s'adressant à *Escherischia coli* en milieu liquide ou à *brucella bronchiseptica* (environ 10 fois plus sensible) par diffusion en gélose ou dilution en bouillon.



STREPTOMYCINE.

CHLORAMPHENICOL.

AUREOMYCINE - TERRAMYCINE



Colistine



Penicilline

ACTIVITE

In Vitro

Le spectre de la colistine est ouvert, et c'est là son originalité, aux cocci Gram négatif et surtout aux entéro bactériacées :

Salmonellae (E. typhi, S paratyphi etc...)

Shigellae (S. dysenteriae ...)

Escherichiae (E. coli, klebsiellae...)

et pseudomonacae, éventuellement hemophylae.

Ce spectre relativement restreint, différencie bien la colistine des antibiotiques dits à large spectre, soit de la famille streptomycine-néomycine, soit de la famille tétracyclines-chloramphénicol. L'indépendance d'action de la colistine par rapport à ces antibiotiques est bien établie : des souches d'entérobactéries sensibles à la colistine peuvent être résistantes à ces antibiotiques et inversement.

Par contre, colistine et polymyxine B ont toujours un comportement voisin. Nous avons vu l'identité chimique reliant déjà ces 2 substances, cette parenté se retrouve dans leur activité. L'étude de leur résistance croisée entre elles et avec les autres antibiotiques a été réalisée par CHABBERT, MARTIN, SUREAU, HUTINEL, en essayant d'isoler à partir de souches de escherichia coli III B 4, shigella sonnei, pseudomonas aeruginosa, serratia marcescens, normalement sensibles à la colistine, des mutants résistants.

L'établissement d'une résistance acquise s'est montrée très difficile à obtenir avec E. coli III B 4, shigella sonnei, plus faciles avec P. s. aeruginosa et surtout serratia marcescens. Mais la résistance obtenue est instable, rapidement réversible.

Enfin il existe une résistance croisée constante entre colistine et polymyxine B.

Action bactériostatique

Ces études ont été faites par KAGAN et POLASKI. CHABBERT, MARTIN, SUREAU et HUTINEL (de l'Institut Pasteur) obtiennent des résultats tout à fait analogues. Ils consistent en une comparaison entre le pouvoir inhibiteur, à diverses concentrations de la colistine avec celui de plusieurs antibiotiques envisagés séparément, sur la croissance d'entérobactéries diverses et notamment Escherichia Coli. Les concentrations minima inhibitrices de colistine apparaissent pour ces germes nettement inférieures à celles observées pour les antibiotiques à large spectre. Mais par ailleurs les concentrations minima de colistine sont 5 fois supérieures à celles de la polymyxine B.

Action bactéricide

La colistine tient une place particulière à ce point de vue. Elle se place en effet entre les antibiotiques à large spectre, qui ne stérilisent les suspensions de germes Gram négatif qu'en quelques heures, voire quelques jours et la polymyxine B qui se comporte comme un antiseptique, sa vitesse de destruction étant de quelques minutes.

La comparaison de la polymyxine et de la colistine a montré :

- 1) Que la polymyxine agit très rapidement dans la première minute, la colistine ne commençant à avoir des effets appréciables qu'au bout de 10 minutes.
- 2) L'effet bactéricide fort (ne laissant que 0,01% des survivants) est obtenu en 5 à 10 minutes avec la polymyxine, 80 minutes avec la colistine.

Association de la colistine avec d'autres antibiotiques

D'une façon générale l'association peut aboutir :

- à une simple addition (synergie)
- à une exaltation du pouvoir antibiotique, appelé potentialisation.

En pratique ces études sont très délicates, car les phénomènes obtenus sont complexes. (FORNI, MOIRAGHI, RUGGENINI, MARTIN, CHABBERT, SUREAU, HUTINEL).

Mais on peut schématiquement considérer qu'il existe :

- . Avec la polymyxine : synergie
- . Avec les antibiotiques de la famille streptomycine-néomycine : potentialisation.
- . Avec les antibiotiques à larges spectres.

Soit potentialisation si la couche est homogène et uniformément sensible à tétracycline-chloramphénicol.

Soit synergie si la couche n'est pas homogène et s'il y a inhibition partielle.

- . Avec l'érythromycine et la novobiocine, antibiotiques de spectre totalement opposé mais agissant malgré tout faiblement sur certaines souches, il y a synergie dans ces cas.

L'association avec la Pénicilline est particulièrement intéressante. En effet, l'action propre de cet antibiotique porte sur :

- Les Cocci, Gram négatif et positif
- Les Bacilles Gram positif
- Les Spirochètes,

qui tous, (sauf méningocoque et gonocoque) résistent à la colistine.

En associant ces deux antibiotiques, on arrive ainsi à couvrir le spectre bactérien dans sa presque totalité (à l'exception des Rickettsies).

Dans tous les cas le pouvoir de stérilisation rapide de la colistine n'est jamais diminué par les diverses associations.

In Vivo

- Action chez l'animal

La toxicité a été étudiée sur l'animal au laboratoire de recherches scientifiques à Turin par FORNI et GUIDETTI, à Paris au laboratoire

de l'Institut Pasteur par MARTIN, CHABBERT et SUREAU, et plus récemment à l'Institut de Pharmacie Industrielle de Montpellier par GIROUX et BEAULATON.

Le Sulfate de Colistine :

est très toxique par voie parentérale. Par contre ; son absorption intestinale étant pratiquement nulle, la voie orale peut être employée sans danger. L'étude de sa toxicité est pour nous de peu d'intérêt.

Le Chlorhydrate :

chez la souris, l'étude de la toxicité aiguë après injection intrapéritonéale montre que la dose létale (DL 50) est dans ce cas de 23 mg/kg. (FORNI & GUIDETTI).

Le Méthane-Sulfonate :

a désormais complètement remplacé le Chlorhydrate dont l'injection était douloureuse. Il est de plus beaucoup moins toxique encore, puisqu'après injection intra-veineuse chez la souris, le calcul de la DL 50 donne dans ce cas un chiffre de 650 mg/kg. (MARTIN, CHABBERT, SUREAU), et que, par voie intra-péritonéale toujours chez la souris, la DL 50 est de 250 mg/kg. (GIROUX et BEAULATON).

- Action chez l'homme

Mode d'administration :

Voie orale (Sulfate, en comprimés)

Cette absorption du sulfate, par voie orale, semble très faible, son élimination par l'intestin étant presque totale.

Cette absorption semble néanmoins plus importante proportionnellement chez le nourrisson.

On réservera donc son emploi par voie orale aux affections du tube digestif, surtout chez l'enfant.

Voie parentérale

Comme nous l'avons vu précédemment en étudiant la toxicité.

La première forme employée fut le chlorhydrate, mais son injection étant douloureuse on utilise actuellement uniquement le méthane-sulfonate.

Pour une injection chez l'adulte par voie sous-cutanée ou intramusculaire, de 2,5 et 5 mg/kg de colistine, on obtient une colistinémie respectivement de 15 et 25 mcg par ml de sang au bout de 30 à 60 minutes. Ces chiffres persistent de 6 à 7 heures pour baisser rapidement après 9 ou 12 heures.

Cette concentration est donc rapidement obtenue et persiste suffisamment longtemps pour qu'une injection toutes les 8 heures suffise à la maintenir à son taux maximum.

L'élimination se fait par les urines, elle est lente et commence 3 à 4 heures après l'injection, elle atteint rapidement un maximum ($>$ 400mcg/ml pour une injection de 5 mg/kg) et reste en plateau jusqu'à la 15ème heure.

Ces données permettent de considérer comme nettement suffisant le rythme des injections toutes les 8 heures.

L'administration sous formes d'aérosols

Son étude montre que l'absorption est là aussi satisfaisante, permettant d'obtenir un taux de colistinémie non négligeable.

Quant à la pénétration à travers les méninges

Elle est également importante, et peut même égaler le taux sanguin en cas d'irritation méningée.

Néanmoins, dans certains cas, l'injection locale, intrarachidienne de 1 mg de Colistine peut être nécessaire et semble bien supportée.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Une importante expérimentation clinique a été effectuée en Italie surtout, tant par voie orale que par voie parentérale, avec le sulfate et le méthane-sulfonate de colistine.

Etant donné le peu d'absorption digestive, la voie orale a été réservée aux affections du tube digestif : entérites et gastro-entérites chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte avec d'excellents résultats parfois supérieurs aux autres associations d'antibiotiques toujours parfaitement tolérée.

Par voie parentérale : la voie intra-musculaire a été la plus employée, suivant le schéma d'une injection toutes les 8 heures de 1 million d'unités de méthane sulfonate.

Dans les affections urinaires

Ces affections représentent une des indications majeures de la colistine.

En effet, ces affections seraient dues d'après la statistique de Garrod (1954) :

- Dans 40% des cas à Escherichia Coli seul ou associé.
- Dans 16% des cas à streptococcus fécalis seul ou associé.
- La majeure partie des autres germes en cause étant des bacilles coliformes : paracolon, protéus, ps. pyocyanea pour la plupart colistino sensible (sauf le proteus).

Les résultats sont dans l'ensemble très intéressants et les statistiques fournies par les différents auteurs Italiens, Français, Anglais montrent que :

1) S'il y a intégrité du tractus urinaire les résultats sont excellents (85% à 90% de succès)

.../...

2) S'il y a une lésion anatomique, les résultats sont nettement moins bons (50 à 55% de succès)

La toxicité rénale semble être nulle. "Des modifications de l'azotémie et de l'azoturie ont été constatées, elles sont transitoires, et ne modifient pas les indications thérapeutiques" (PELLET...Lyon).

Chez les insuffisants rénaux chroniques, quelques accidents de neurotoxicité ont été rapportés, notamment par LESKI, à type de syndrome cérébelleux, de paresthésies faciales, de syndrome dépressif... Ces troubles, d'apparition précoce, cèdent avec l'arrêt du traitement antibiotique.

Le mécanisme physiopathologique de ces troubles neurotoxiques dus au méthane-sulfonate de Colistine reste discuté.

Dans les affections gynécologiques.

L'administration s'est faite par voie générale selon le schéma classique. Mais la possibilité de son administration par d'autres voies donne à la colistine un intérêt supplémentaire. C'est ainsi que l'injection intrapéritonéale, (au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie) l'injection vaginale, utéro-tubaire, endo-utérine, voire dans les paramètres et le cul de sac de Douglas, ont permis d'obtenir des résultats tout particulièrement satisfaisants.

Dans les affections hépato-biliaires.

Les cholécystites et les angiocholécystites ont été très favorablement influencées par le traitement à la colistine (22 cas dans les statistiques de ZANCAN, et en France celle de CACHIN).

Dans les maladies infectieuses.

La colistine a été essayée avec succès tant en Italie qu'au Japon dans la coqueluche.

Dans la typhoïde, l'essai s'est soldé cliniquement par un échec, par contre on a pu grâce à la colistine, stériliser des porteurs de germe

qui avaient été sans succès soumis à d'autres antibiotiques.

En chirurgie.

La colistine a été employée dans les suites opératoires d'interventions portant sur l'abdomen (appendicites, péritonites, occlusion S..) sur des foyers septiques (plaies ouvertes, foyers d'ostéites) ou systématiquement, pour prévenir les complications infectieuses post-opératoires.

MARCONI rapporte 53 observations répondant à ces diverses indications avec 75% de succès.

- 27 cas où la colistine a été employée et a amené la guérison rapide.

- 13 cas où la colistine a amené la guérison là où des autres antibiotiques avaient échoué.

- 5 cas douteux la colistine ayant été employée non plus seule mais en association.

- 8 cas enfin où aucun résultat n'a été obtenu au bout de 5 jours de traitement, notamment sur les foyers d'ostéite et les plaies infectées.

Chez les brûlés.

En 1962, BAUX a étudié l'action de la Colistine chez 32 brûlés dont il rapporte les observations. Traitements général et local ont été associés. Les germes responsables de la surinfection constante, d'origine exogène mais aussi endogène, sont variables. Mais ce sont le Staphylocoque et le Pyocyanique qui ont été le plus souvent retrouvés, les conditions locales créées par la brûlure leur fournissant un véritable bouillon de culture. Les résultats ont été excellents et l'auteur préconise l'utilisation systématique de pansements à la Colistine associée à la Staphylomycine chez les brûlés, comme seul traitement en cas de brûlure peu étendue, ou bien associé à la voie générale et intégré au traitement habituel dans les brûlures étendues.

En conclusion :

L'étude de ces diverses expérimentations cliniques montre :

- Que la Colistine, employée à l'occasion d'indications très variées a donné des résultats très intéressants.
- Que, dans les débuts, de nombreux auteurs ont préconisé son association à un antibiotique à plus large spectre.
- Que, plu récemment, on en est venu à préconiser l'association à un antibiotique électivement actif sur les germes Gram positif, le plus souvent la Pénicilline G. sodique.

L'ASSOCIATION COLISTINE - PENICILLINE.

=====

GENERALITES.

Spectre de la Pénicilline.

Comme nous l'avons déjà noté, la pénicilline est surtout active sur les germes Gram positif, (cocci et bacilles) sur les spirochètes et sur le méningocoque et le gonocoque qui sont des cocci Gram négatif.

Ce qu'on doit attendre d'une telle association.

Elle doit couvrir la presque totalité du spectre bactérien, à l'exception des Rickettsies.

Elle doit permettre d'utiliser des doses inférieures d'antibiotiques.

Cette association s'étant révélée en partie additive expérimentalement. (MARTIN, CHABBERT, SUREAU, HUTINEL).

Elle doit permettre enfin d'augmenter l'action de la Pénicilline en l'associant avec un autre antibiotique pratiquement atoxique et de supprimer en particulier les risques inhérents à d'autres antibiotiques tels que :

Streptomycine, Chloramphénicol, Kanamycine, Néomycine...

Utilisation de l'association Pénicilline-Colistine en clinique humaine.

En chirurgie digestive.

DAVEZAC et BUSSON en 1961 ont employé cette association. Les résultats obtenus, portant sur plus de 2.000 injections de Pénicoli ; ont été excellents. Les signes infectieux régressent dès les 24 premières heures, l'apyrexie définitive est habituellement obtenue au 4^{ème} jour en moyenne.

Il semble que la précocité du retour à la normale de la courbe thermique soit à peu près proportionnelle à l'importance des doses utilisées. La posologie moyenne employée a été de 2 et 3 Millions d'unités par jour, rarement 5 Millions.

La tolérance a été remarquable, puisque ces auteurs n'ont pas relevé le moindre accident ou incident, même chez les sujets âgés ou tarés.

En chirurgie abdominale majeure.

HIVET et KRIVINE en 1962, ont expérimenté cette association par perfusion intra-veineuse sur 44 malades.

Selon ces auteurs, la tolérance par cette voie est excellente.

Elle paraît la plus simple et la plus agréable pour le malade et le chirurgien, et semble offrir un maximum de sécurité dans la prévention de l'infection post-opératoire.

Enfin l'utilisation de la colistine par voie orale peut être judicieusement associée à la voie parentérale lors d'interventions post-opératoires (SOSTEGNI).

En O.R.L.

A Turin, BRUNETTI a traité 96 malades porteurs d'otites, d'amygdalites, de sinusites, avec l'association pénicilline-colistine, tant par voie générale que locale.

Ses conclusions ont été également très favorables, cette association lui paraissant supérieure aux autres antibiotiques employés isolément.

Au Japon, en 1954, KENSUKE et HIROHUMI, rapportent également des succès dans le traitement de l'otite chronique.

A Paris, en 1960, BOURDIAL et RICHARD ont employé la colistine dans les périchondrites du Pavillon de l'oreille à bacilles pyocyan-

ques. L'activité de la colistine leur a paru nettement supérieure à celle des autres antibiotiques excepté la polymyxine, par ailleurs trop toxique.

Selon ces auteurs, l'association de la voie générale et de la voie locale est indispensable.

En intra-musculaire la colistine doit être employée à des doses de 3 Millions d'unités par jour en trois injections.

Localement il est nécessaire de diluer (50 ml de sérum pour un Million d'unités).

L'association à un antibiotique de plus large spectre est très souhaitable.

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

=====

MATERIEL ET METHODES.

Nous avons pu traiter et suivre jusqu'à la guérison de leurs affections 66 malades, atteints d'affections O.R.L. diverses.

Nous n'avons pas utilisé la forme orale (Sulfate).

Seule a été prescrite la forme injectable (Méthane-sulfonate).

Souvent la combinaison à la pénicilline a été réalisée extemporanément au lit du malade, en associant à doses égales le méthane-sulfonate de colistine*, à la pénicilline G hydrosoluble.

Mais la préparation la plus fréquemment utilisée comprenait une association toute faite, à dose égale de pénicilline G et de méthane-sulfonate de colistine.* *

Cette présentation est d'un emploi plus simple pour le personnel infirmier. De plus, elle supprime une manipulation parfois mal commode et élimine donc un risque important de contamination.

* Commercialisée par les Laboratoires ROGER BELLON sous le nom de COLIMYCINE.

* * Cette préparation, commercialisée par les Laboratoires ROGER BELLON sous le nom de COLIMYCINE-PENICILLINE R.B. est présentée aux doses de 1 Million ou de 5 Millions d'unités internationales pour chacun des 2 antibiotiques.

Par voie intra-musculaire :

En règle générale, pour les traitements ambulatoires, une injection d'un Million d'unités par jour, à la rigueur 2 injections nous ont paru souhaitables pour être effectivement suivies par le patient. Cette dose très suffisante nous a donné des résultats très satisfaisants.

Chez les malades hospitalisés, nous avons employé plus couramment le schéma classique d'une injection toutes les 8 heures. Mais là aussi, lorsque la bénignité de l'affection ne nécessitait pas ces doses, nous nous sommes contentés, avec de bons résultats, de 2 Millions, voire même d'un Million d'unités par 24 heures.

En perfusion intra-veineuse :

Par contre, nous avons employé des doses de 5 Millions, 7 Millions et même dans 2 cas de 10 Millions d'unités. Cette voie intra-veineuse permet l'emploi de telles doses avec un minimum de désagrément pour le malade.

La dose de 5 Millions d'unités nous a paru la plus intéressante :

- d'une part parce que, par voie intra-veineuse, la concentration sanguine est plus importante et plus rapidement atteinte que par la voie intra-musculaire.

- d'autre part parce que le malade, comme nous le voyions plus haut, y est plus favorable, lorsque la réanimation post-opératoire implique de toute façon le maintien d'une perfusion intra-veineuse dans les premiers jours. Ainsi le désagrément supplémentaire des injections intra-musculaire se trouve-t-il supprimé.

Localement :

Par voie endosinusienne. Nous avons employé la solution injectable non diluée de 1 Million d'unités des 2 antibiotiques. Nous avons répété les injections à 3 jours d'intervalle en moyenne, après lavage, en exigeant 2 lavages successifs propres avant de suspendre les injections et en s'accordant un maximum de 10 ponctions-lavages.

En instillations auriculaires. Nous avons utilisé la solution de 1 Million d'unités, mais en la diluant dans 20 ou 50 ml de sérum.

En aérosols : Nous avons utilisé 1 flacon de 1 Million d'unités pour deux ou trois séances, donnant ainsi respectivement soit 500000 unités, soit 330.000 unités de pénicilline et de colistine, diluées dans une ampoule de 5 ml de novocaïne à 1% associées ou non à des dérivés corticoides.

Nous avons pratiqué aussi souvent qu'il nous a été possible, un prélèvement avec examen bactériologique, culture et antibiogramme. La méthode utilisée pour l'antibiogramme fut celle des disques, fournis par l'Institut Pasteur avec le milieu de culture fixe, (gélose pour "épreuve de sensibilité aux antibiotiques"), coulé dans des boîtes de Pétri de 10 cm de diamètre.

Pour des raisons techniques la méthode de "dilution en gélose" préférable pour tester la sensibilité de la COLISTINE, n'a pu être réalisée.

OBSERVATIONS.

L'ensemble des malades traités se répartit ainsi :

23 Malades traités ambulatoirement, suivis régulièrement en consultation externe.

- Otites.
- Rhino-pharyngites.
- Sinusites.
- Amygdalites.
- Epiglottites.
- Othématomes....

31 Malades hospitalisés pour interventions O.R.L.

- Plasties.
- Copho-chirurgie.
- Amygdalectomie....

De plus 12 Malades ayant subi une intervention particulièrement grave.

- Curare ganglionnaire.
- Laryngectomie.
- Pharyngo-Laryngectomie....

nécessitant en particulier, souvent l'utilisation de la voie intra-veineuse.

Notre souci ayant été de réunir la plus grande diversité d'indications relevant de la pratique O.R.L.

Obs. n° 1 Mr P... Vincent 19 ans.

Ce jeune homme, d'origine espagnole, vient à la consultation parce qu'il mouche du pus, abondamment, depuis plusieurs années. Il n'a pu se faire soigner dans son pays.

L'examen montre du pus franc aux méats moyens des deux côtés.

Une première ponction est pratiquée, qui ramène du pus franc, dilué et en flocons, en grande abondance, très fétide. Ce pus est recueilli stérilement; on injecte 1 Million d'unités de l'association. L'examen bactériologique du prélèvement montre :

- présence de polynucléaires (non altérés)
- de nombreux cocci Gram positif

L'antibiogramme les révèle sensibles à la limite, à la Kanamycine et à la Néomycine, résistants aux autres antibiotiques, notamment pénicilline et Colimycine. 8 ponctions sont ainsi pratiquées au côté droit. Dès la 8 ème ponction, le liquide de lavage est plus propre, il ne persiste qu'un petit flocon purulent. Du côté gauche, la 9 ème ponction ramène toujours du pus dilué, mais en moins grande abondance. Les 10 èmes ponctions ne changent plus rien au résultat obtenu. On arrête les ponctions ; le malade est revu 3 semaines plus tard, il existe toujours du pus au niveau des 2 méats moyens.

Il s'agit donc d'un échec.

Obs. n° 2 Mr M ... Jean 24 ans.

Malade présentant une pansinusite droite retrouvée à la radiographie. 10 ponctions du sinus maxillaire droit sont pratiquées, chacune d'elle ramène toujours un flocon purulent. Un prélèvement est fait à la première ponction, il montre une purée de polynucléaires non altérés et de nombreux cocci Gram positif.

L'antibiogramme montre que cette souche résistante à tous antibiotiques. A la 9 ème ponction, un nouveau prélèvement est fait, il montre :

- nombreux polynucléaires non altérés
- pas de germes visibles

Antibiogrammes : souches résistantes à tous les antibiotiques.

On essaie la Rifocine, antibiotique non testé dans l'antibiogramme. A la 5 ème ponction toujours du pus. Il s'agit donc d'un échec de la thérapeutique médicale. L'intervention chirurgicale est proposée.

Obs. n° 3 Mr A ... Mohaud 32 ans.

Malade présentant une sinusite maxillaire chronique bilatérale.
(mouche du pus depuis 8 ans. Cascosmie).

A la radiographie : sinus maxillaires aux parois épaisses, liseré muqueux épaissi. Une première ponction est faite du côté droit, qui ramène un bouchon purulent. Celui-ci est prélevé stérilement. On injecte in situ 1 Million d'unités de l'association.

L'examen bactériologique montre :

- de nombreux polynucléaires (non altérés)
- la flore est pauvre, constituée de cocci Gram positif
- l'antibiogramme montre une sensibilité à :

Bacitracine, Kanamycine, Framycétine.

Une résistance aux autres antibiotiques.

Une ponction faite du côté droit ne ramène qu'un bouchon muqueux. En 2 semaines, 8 ponctions avec lavage stérile sont pratiquées, avec chaque fois injection locale d'un Million d'unités de l'association. Les 6 premières ramènent du pus ; les deux dernières sont propres. Chez ce malade la guérison a donc été obtenue.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 4 Mr S... Jean 52 ans.

Ce malade présente une sinusite maxillaire bilatérale. Les ponctions à droite et à gauche ramènent du pus. Le prélèvement stérile est pratiqué.

On injecte in situ 1 Million d'unités de l'association. L'examen bactériologique montre :

- de nombreuses hématies
- quelques polynucléaires (non altérés)
- la culture révèle qu'il s'agit de cocci Gram positif et de bacilles Gram négatif.

A l'antibiogramme ces souches sont sensibles à :

Kanamycine, Néomycine, Chloramphénicol. Résistantes aux autres antibiotiques.

On s'en rapporte aux données de l'antibiogrammes et on remplace l'association par la Tifomycine suspension pour usage chirurgical à partir de la 4 ème ponction. Néanmoins, bien qu'en moindre quantité, jusqu'à la 10 ème ponction on ramène du pus.

Il s'agit donc d'un échec du traitement médical.

Obs n°5 Mr A.... Manuel 20 ans.

Ce malade vient consulter pour des douleurs sous-orbitaires. Il mouche du pus. La radiographie montre une opacité muqueuse du sinus maxillaire droit. La ponction est pratiquée de ce côté : on ne ramène qu'un bouchon muqueux.

On injecte 1 Million d'unités de l'association. Huit jours plus tard le malade est revu : il ne souffre plus, nez et cavum sont propres.

Il s'agit donc ici d'un succès.

Obs. n° 6 Mr D... Ambroise 29 ans.

Ce malade consulte parcequ'il souffre de céphalées frontales et qu'il mouche du pus depuis 3 semaines, à la suite d'une grippe.

Les radiographies montrent qu'il s'agit d'une pansinusite, avec niveau liquide frontale droit. On pratique une ponction bilatérale des sinus maxillaires : pus franc des deux cotés, en flocons et légèrement dilué, que l'on prélève.

On injecte localement 1 Million d'unités de l'association ; on prescrit en outre 1 Million d'unités en injection intra-musculaire, par jour pendant 5 jours, en y adjoignant la corticothérapie.

Le laboratoire montre :

- nombreuses hématies et polynucléaires (non altérés)
- nombreux cocci Gram positif, isolés et en courtes chainettes.

Ces souches sont sensibles à : Streptomycine, Auréomycine, DMCT, Tétracycline, Néomycine, Kanamycine, Framycétine.

Résistantes aux autres antibiotiques.

Néanmoins, les premières ponctions, suivies d'injections de Pénicilline-Colimycine ayant cliniquement considérablement amélioré le malade, on poursuit le même traitement. Deux semaines après la première ponction, la 4 ème ponction du côté droit ne ramène plus rien, le liquide de lavage est propre; un cliché de contrôle montre que le niveau liquide du sinus frontal droit a disparu. A gauche on ramène encore quelques flocons purulents, mais les 5 ème et 6 ème ponctions sont propres.

Il s'agit donc là d'un excellent résultat.

Obs. n° 7 Mrs G.... Mohamed 27 ans.

Sinusite maxillaire chronique bilatérale.

La ponction est faite du côté droit pour commencer, elle ramène un bouchon purulent assez important, qui est prélevé stérilement.

On injecte localement 1 Million d'unités de l'association. La ponction du côté gauche ramène également du pus, mais en moins grande quantité. Le laboratoire montre :

- Très nombreux polymucléaires et lymphocytes,
- Pas de germe
- Culture et antibiogrammes négatifs.

A la 3 ème ponction, le liquide est clair des 2 côtés.

Le malade est considéré comme guéri.

Obs. n° 8 Mme T... Eliane 26 ans.

Cette malade vient consulter pour des céphalées violentes, avec obstruction nasale et rhinorrhée purulente, élévation thermique .

A l'examen, point douloureux sous-orbitaire droit, pus aux méats moyens, plus à droite qu'à gauche. On diagnostique une sinusite aigue, confirmée par la radiographie : opacité totale du sinus maxillaire droit, simple bourrelet muqueux à gauche.

On prescrit 1 injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours de 1 Million d'unités de l'association. Les aérosols proposés sont refusés par la malade. Celle-ci est revue au bout de 4 jours : la fièvre est tombée, les douleurs ont pratiquement disparu, mais il existe toujours du pus au méat moyen droit. On prévoit une ponction pour la semaine suivante, mais la malade n'est pas revue.

Il y a eu donc là simple amélioration.

Obs. n° 9 Mr L... Gyorgy 47 ans.

Malade ayant fait une otite grippale, au décours de laquelle il est pris de céphalées frontales avec élévation thermique.

L'examen montre du pus aux méats moyens et dans le cavum. On pose le diagnostic de sinusite aigue : on entreprend le traitement par 1 Million d'unités de l'association en injection intra-musculaire une fois par jour pendant 5 jours.

Aérosols une séance par jour pendant 8 jours, à raison d'un demi flacon par séance dilué dans 5 ml de novocaïne et 10 gouttes de privine . Les radiographies montrent qu'il s'agit d'une pansinusite avec

.../...

voile ethmoidal, à nette prédominance gauche.

Une semaine après le traitement le malade va beaucoup mieux. Nez et cavum sont propres, on prévoit une radio de contrôle dans 2 semaines.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 10 Mme B... Eglantine 49 ans

Malade adressée par le Service d'Ophtalmologie pour recherche d'un foyer O.R.L. à l'origine d'une conjonctivite, avec douleurs péri-orbitaires apparue brutalement 48 heures plus tôt.

On découvre à la radiographie qui sera d'ailleurs précisée par des tomographies, une ethmoidite, surtout droite.

On prescrit une injection intra-musculaire toutes les 8 heures d'1 Million d'unités de l'association, ainsi que des aérosols une séance par jour pendant 6 jours à raison d'un tiers de flacon par séance dilué dans 5 ml de novocaïne à 1% et 20 gouttes de privine.

La malade est revue après 8 jours du traitement, tous les signes cliniques ont disparu.

Il s'agit donc d'un excellent résultat.

Obs. n° 11 Mr F... Clément 25 ans.

Malade opéré en neurochirurgie il y a 2 ans pour arachnoidite, volet frontal droit pratiqué à cette époque.

Actuellement tuméfaction frontale droite avec céphalées, rhinorrhée purulente.

Radiographies et tomographies sont pratiquées, elles montrent des opacités muqueuses totales du sinus frontal droit, de l'ethmoïde droit, de la fosse nasale droite, du sinus maxillaire droit. Le volet frontal

droit intéresse les contours du sinus frontal droit, qui sont détruits.

On prescrit une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association. Au bout de 4 jours, la tuméfaction frontale a considérablement diminué. Au 7 ème jour la tuméfaction a disparu, le malade est apyrétique.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 12 Mr B... Jean 35 ans.

Ce malade vient consulter pour une otalgie bilatérale d'apparition brutale. L'examen trouve une otite aigue moyenne bilatérale, suppurée à droite, seulement congestive à gauche. La paracentèse faite à droite ramène du pus qui est prélevé. Au laboratoire, l'examen direct met en évidence :

- quelques polynucléaires + ou - altérés,
- derares cocci Gram positif.

L'antibiogramme précise que ces souches sont sensibles à :
Spiramycine, Néomycine, Kanamycine, Framycétine, Staphylomycine.

Résistantes aux autres antibiotiques.

On prescrit un Million d'unités de l'association en injection intra-musculaire pendant 5 jours ; 4 jours plus tard le malade est revu, son tympan droit est en voie de cicatrisation mais encore infiltré. Il persiste une petite perforation postéro-inférieure. Mais le tympan gauche qui était seulement congestif lors de la première visite bombe manifestement.

La paracentèse faite ramène du pus. Devant la constitution sous antibiotiques de cette otite purulente du côté opposé, et compte tenu des données de l'antibiogramme, on passe à la Staphylomycine. Le malade est revu 8 jours plus tard en voie de guérison.

Il s'agit ici d'un échec.

Obs. n° 13 Enfant L.... Régis 6 ans.

Cet enfant est amené à la consultation pour une otalgie. On découvre une otite catarrhale bilatérale. On prescrit une injection intramusculaire matin et soir de 1 Million d'unités de l'association pendant 4 jours.

L'enfant est revu après ce traitement, les tympans sont redevenus pratiquement normaux.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 14 Mr R... Daniel 23 ans.

Ce malade vient consulter pour une violente otalgie unilatérale droite, d'apparition brutale. L'examen montre un tympan infiltré avec disparition des repères mais pas de bombement net. Le Weber est indifférent et la voix chuchotée perçue également des 2 côtés, ce qui permet d'éliminer un épanchement de la caisse.

On prescrit donc une injection intra-musculaire d'un Million d'unités de l'association pendant 5 jours et on revoit le malade 3 jours plus tard : l'état du tympan s'est considérablement amélioré, il n'y a plus de douleur et on poursuit le traitement comme prévu.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 15 Mr. D... Patrice 17 ans.

Ce jeune homme vient consulter pour une otalgie bilatérale avec élévation thermique, apparue 24 heures plus tôt, entraînant l'insomnie. l'examen montre qu'il s'agit d'une otite aigue moyenne suppurée. La paracentèse bilatérale ramène du pus franc et du sang que l'on prélève, le laboratoire montre :

- quelques polynucléaires (non altérés)
- nombreuses hématies, rares cocci Gram positif (isolés et en amas).

A l'antibiogramme ces souches sont sensibles :

Diméthoxypénicilline, Oléandromycine, Erythromycine, Kanamycine, Néomycine, Staphylococcine.

Résistantes aux autres antibiotiques.

On prescrit une injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours d'un Million d'unités de l'association, des instillations locales 3 fois par jour en utilisant le contenu d'un flacon d'un Million d'unités dilué dans 50 ml de sérum physiologique.

Le malade est revu au 3ème jour la fièvre est tombée, les douleurs ont disparu, il n'y a plus d'écoulement et les tympans sont cicatriciels.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 16 Mme J.... Pauline 25 ans.

Malade présentant une forte grippe avec élévation thermique, une dysphonie importante et une otalgie brutale apparue la veille, unilatérale gauche. Il s'agit d'une otite aigue phlycténucléaire accompagnée d'une laryngite aigue catarrhale.

On prescrit une injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours d'un Million d'unités de l'association, des aérosols à raison d'une séance par jour pendant 6 jours, utilisant le contenu d'un demi flacon dilué dans un demi flacon de Solucort et 30 gouttes de Xylocaïne à 5% à la Naphtazoline.

La malade est revue le lendemain on pratique une paracentèse à gauche qui ramène de la sérosité et du sang que l'on prélève.

Le laboratoire montre :

- quelques polynucléaires plus ou moins altérés,
- quelques cocci Gram positif,
- nombreuses Hématies,
- culture négative.

La malade est revue au 4 ème jour, l'oreille est indolente, le tympan est en voie de cicatrisation, l'écoulement est pratiquement tari, la voix elle aussi est redevenue normale.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 17 Melle M... Nicole 14 ans.

Cette jeune fille vient consulter pour mal de gorge. L'examen montre une forte angine blanche avec adénopathie sous angulomaxillaire.

On prescrit une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association pendant 5 jours. Le 6 ème jour on revoit la malade, l'angine a complètement disparu, l'adénopathie a considérablement régressé.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 18 Mr. T... Yannick 16 ans.

Ce jeune homme a présenté de très nombreuses angines à répétition et a même fait deux phlémons le mois précédent. Il consulte pour une nouvelle poussée aigue, l'examen montre de volumineuses amygdales avec des cryptes purulentes.

On prescrit une injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours de 1 Million d'unités de l'association ; le résultat est excellent, il n'existe plus de dysphagie, la gorge est propre. On prévoit l'amygdalectomie dans un avenir proche.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 19 Mr. Q... Albert 22 ans.

Ce malade vient consulter pour une angine ulcéreuse, type angine de Vincent, avec ulcération du pilier antérieur gauche. Pus dans le cavum. On pratique un prélèvement de gorge et on prescrit une injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours d'un Million d'unités de l'association. Le laboratoire montre :

Flore abondante faite de :

- Cocci Gram positif en chaînettes
- micro cocci Gram négatif (Catarrhalis)
- bacilles Gram positif
- bacilles Gram négatif
- mais pas d'association fuso-spirillaire.

Le malade est revu au bout du 5 ème jour, le résultat est excellent : la gorge est parfaitement propre, il n'existe plus de dysphagie.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 20 Mr. M... Elie 19 ans

Ce malade vient consulter pour des douleurs pharyngées. L'examen montre qu'il s'agit d'une pharyngite chronique, avec faux pilier, pus épais dans le cavum. Une radiographie des sinus est pratiquée, elle montre un simple épaississement muqueux et une agénésie des sinus frontaux.

On prescrit une injection par jour pendant 5 jours en intra-musculaire de 1 million d'unités de l'association et une séance par jour d'aérosols pendant 6 jours à raison d'un demi flacon par séance dilué dans 5 ml de novocaïne et 10 gouttes de privine.

10 jours plus tard le cavum est propre, les douleurs ont pratiquement disparu.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 21 Mr. R... Marcel 41 ans

Rhinopharyngite aigue suppurée post-grippale, sans atteinte sinusienne clinique ni radiologique.

On prescrit une séance par jour pendant 6 jours, d'aérosols en utilisant le contenu d'un flacon d'un Million d'unités par séance dilué dans 5 ml de novocaine et 10 gouttes de privine.

Guérison complète au bout d'une semaine.

Il s'agit donc d'un succès.

Obs. n° 22 Mr. T... Lucien 25 ans

Ce malade est vu pour une importante dysphagie avec syndrome infectieux sévère, fièvre à 40° , état général altéré. L'examen montre qu'il s'agit d'une épiglottite aigue.

On hospitalise le malade et on prescrit 10 Millions d'unités de l'association en perfusion intra-veineuse avec adjonction de soludécadron et de procalmadiol. La perfusion est très bien supportée. Au 3ème jour la fièvre est redescendue à la normale, le malade se sent beaucoup mieux notamment sa dysphagie est beaucoup moins sensible. L'aspect de l'épiglotte s'est également amélioré mais reste encore trèsmodifié. On arrête la perfusion et on continu le traitement par une injection intra-musculaire toutes les 8 heures de 3 Millions d'unités de l'association. Au 8 ème jour le malade est apyrétique, son épiglotte est pratiquement redevenue normale.

Obs. n° 23 Mr. A... Mohaud 32 ans.

Ce malade vient consulter pour un othématome probablement post-traumatique de l'oreille gauche. On pratique l'incision de cet othématome; on place une mèche sèche et un pansement compressif. On prescrit une injection intra-musculaire d'un Million d'unités de l'association pendant 5 jours.

.../...

Le malade est revu 3 jours plus tard, il présente une importante réaction inflammatoire rétro-auriculaire. La mèche est enlevée, il existe un léger écoulement louche. Au 7^{ème} jour l'état local semble s'améliorer mais il persiste un écoulement purulent de surinfection. On prélève ce pus et on injecte localement une solution diluée dans 20 ml de sérum de 1 Million d'unités de l'association avec de l'hydrocortisone. Le traitement général est poursuivi aux mêmes doses, on répète les soins 2 jours plus tard, la laboratoire montrait :

- Flore assez abondante constituée de cocci Gram positif et de cocci Gram négatif.

- Ces souches sont sensibles à :

Novobiocine, Bacitracine, Diméthosypénicilline, Staphylo~~m~~ycine, Kanamycine, Chloramphénicol, Stréptomycine, Oléandomycine, Rovamycine.

Résistantes aux autres antibiotiques.

- Néanmoins l'état local s'est considérablement amélioré et on poursuit le traitement. Au bout de la dixième injection intra-musculaire et de la 3^{ème} instillation in situ l'état local est tout à fait satisfaisant ; il n'y a plus d'écoulement, le gonflement a considérablement régressé, le pavillon est de nouveau indolent. On ne laisse qu'un pansement stérile sec. 8 jours plus tard le malade est revu, le pavillon a pratiquement repris son allure normale, le gonflement rétro-auriculaire a disparu : le malade reprend son travail.

Excellent résultat.

Obs. n° 24 Mr. R... Henri 29 ans.

Il s'agit d'un boxeur, qui consulte pour un othématome de l'oreille gauche datant de 3 jours. A l'incision, énorme hématome commençant déjà à s'organiser, fait d'un liquide séro-sanglant louche dont le prélèvement n'a pu être réalisé.

On prescrit une injection bi-quotidienne de 1 million d'unités de l'association pendant 10 jours. Localement, pansement compressif renouvelé tous les 3 jours. Guérison complète sans suppuration en 10 jours.

Succès.

Obs. n° 25 Mme B... Marthe 56 ans.

Malade présentant une surdité de transmission à tympans normaux, pour laquelle on propose une opération de ROSEN + interposition. Per-opératoirement, on découvre une malformation de l'oreille interne : la platine del'étrier, très épaisse est perforée pour placer un fil d'argent ; par cet orifice on assiste à l'issue en jet de liquide céphalo-rachidien, intarissable. L'orifice est bouché par de la cire. Craignant une réaction méningée on prescrit une perfusion intra-veineuse de 5 Millions d'unités de l'association qui est poursuivie pendant 9 jours. Le traitement est très bien supporté. Les suites opératoires sont excellentes, légère amélioration de l'audition.

Succès.

Obs. n° 26 Enfant A... Claude 14 ans.

Enfant présentant une otite chronique avec écoulement fétide depuis 2 ans, à la suite d'une otite aigue traitée par antibiotique. Un évidement pétro-mastoïdien gauche est proposé. L'intervention a lieu et on découvre un important cholestéatome et des fongosités très adhérentes. Le malade reçoit une injection matin et soir d'un Million d'unités de l'association, l'écoulement persiste pendant 3 semaines puis se tarit. Le traitement total a duré 23 jours, il a été parfaitement supporté, il n'y a eu aucune complication post-opératoire.

Succès.

.../...

Obs. n° 27 Mr A... Armand 47 ans.

Malade hospitalisé en vue d'un évidemment pétro-mastoïdien droit, pour otite chronique. Cette intervention est pratiquée et le malade reçoit une injection intra-musculaire toutes les 8 heures pendant 11 jours de 1 million d'unités de l'association. Ce traitement est parfaitement supporté, les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. n° 28 Enfant V... Gérald 8 ans.

Ce, petit malade entre dans le service pour suspicion de labyrinthite, avec complication cérébelleuse.

L'examen montre à droite une otite chronique avec perforation résiduelle sèche. A gauche un tympan simplement rétracté. L'audiogramme montre une surdité de transmission de l'oreille droite et une cophose totale à gauche. Le malade reçoit préventivement une injection intra-musculaire par de 1 million d'unités de l'association pendant 3 semaines. Puis on pratique un évidement de l'oreille gauche. On poursuit le traitement aux mêmes doses pendant 10 jours, soit un total de 33 injections parfaitement supportées. Les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. N° 29 Enfant T... Guy 15 ans.

Cet enfant est hospitalisé dans le service en vue d'un évidement pétro-mastoïdien pour une otite chronique de l'enfance. On pratique un évidement partiel, on découvre per-opératoirement un cholestéatome antro-artical.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association. La température retombe de 38° à 37° en 3 jours, le traitement est poursuivi pendant 10 jours, il est très bien supporté. Les suites opératoires sont excellentes.

Succès

.../...

Obs. n° 30 Enfant B... Gérard 14 ans.

Cet enfant entre dans le service pour une exploration de son oreille droite. En effet il a présenté dans ses antécédents de nombreuses otites à répétition, bilatérales, depuis sa première enfance, avec otorrhée fétide ayant diminué en fréquence mais non disparu après adenoectomie.

Actuellement il existe une hypo-acousie importante, prédominante à droite et entraînant une gêne scolaire.

On pratique une antro-atticotomie. Le malade reçoit une injection intra-musculaire bi-quotidienne de 1 Million d'unités de l'association pendant 10 jours. Les suites opératoires sont très bonnes.

Succès.

Obs. n° 31 Mr. V... Claude 21 ans.

Malade ayant présenté une otite chronique de l'enfance avec écoulement intermittent fétide de l'oreille gauche, isolé avec perte de 30 db. en C.A. de ce côté et C.O. normal. L'examen montre une perforation résiduelle para-médiane. On pratique une tympanoplastie par greffon veineux prélevé sur le dos du pied.

Le malade reçoit préventivement une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association pendant 8 jours, il est apyrétique au 7ème jour. Les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. n° 32 Mr. C... Joseph 48 ans.

Malade présentant une surdité de transmission : otite chronique dans l'enfance mais rien de particulier à signaler depuis 20 ans si ce n'est une baisse de l'acuité auditive prédominant au côté gauche. L'examen montre des tympans cicatriciels rétractés. Une opération de Rosen + tympanoplastie

.../...

est pratiquée.

Le malade reçoit 5 millions d'unités de l'association en perfusion intra-veineuse. Le lendemain de l'intervention le malade présente une éruption du visage, des membres du tronc, de plaques érythémateuses très prurigineuses. On pense à une réaction allergique à la Penicilline ; on arrête celle-ci tout en continuant les injections intra-musculaires de 1 Million d'unités de Colistine toutes les 8 heures. La colistine à la dose de 3 millions d'unités par jour est poursuivie pendant 11 jours sans inconvénient, les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. N° 33 Mr. C... Louis 47 ans.

Ce malade est hospitalisé dans le service en vue d'une reposition de cloison. Il présente en effet une déviation complexe post-traumatique à la suite d'un accident survenu il y a un an entraînant une obstruction de la fosse nasale gauche. Cette intervention est pratiquée, complétée par une plastie de la pyramide.

Le malade reçoit à titre préventif une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association. Cette dose est maintenue pendant 9 jours associée à de l'alphachymotrypsine. Le malade est apyrétique. Les suites opératoires sont très bonnes.

Obs. n° 34 Mr. S... Georges 19 ans.

Ce malade entre dans le service en vue d'une rhinoplastie, fracture du nez et déformation post-traumatique anciennes.

L'intervention est pratiquée et le malade reçoit une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association pendant 4 jours, avec de l'alpha-chymotrypsine. Les suites opératoires sont excellentes, le malade sort au 5 ème jour.

Succès.

.../...

Obs. n° 35 Mr. C... Joaquim 43 ans.

Ce malade a subi un accident de la voie publique avec importante déformation résiduelle de la pyramide nasale entraînant une gêne fonctionnelle notable. On pratique une rhinoplastie avec reposition de cloison.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités de l'association avec de l'alpha-chymotrypsine. Le traitement est poursuivi 7 jours, les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. n° 36 Mr A... André 29 ans.

Ce malade a présenté à plusieurs reprises un gonflement douloureux, avec élévation thermique, de la région sous maxillaire gauche, s'exagérant au cours des repas. L'examen radiologique montre une tithiase de la glande sous maxillaire qui ne peut être éliminée par la voie naturelle. On pratique une ablation chirurgicale du clacul.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire bi-quotidienne de 1 Million d'unités de l'association, cette dose est maintenue pendant 5 jours; après un clocher thermique à 38°2 le lendemain de l'intervention, la température est redescendue à 37°. Les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. n° 37 mR. L... Martin 28 ans.

Ce malade présente des oreilles décollées qui provoquent une gêne esthétique avec retentissement psychique. On pratique une intervention réparatrice.

Le malade reçoit préventivement une injection intra-musculaire par jour pendant 5 jours de 1 Million d'unités de l'association. Il est apyrétique. Les suites opératoires sont excellentes. Le malade sort au 6 ème jour

et est revu en consultation externe 10 jours plus tard ; excellents résultats, aucune complication.

Succès.

Obs. n° 38 Mr. D.. S.. Fernand 35 ans.

Malade présentant des douleurs de la région amygdalienne gauche depuis plusieurs années. L'examen banal ne montrait rien de particulier. On pense à une stylalgie et la pression de la région au doigt retrouve en effet un contact dur, que la radiographie confirme être une styloïde anormale.

L'intervention de résection de cette styloïde est pratiquée et le malade reçoit une injection intra-musculaire de 1 Million d'unités de l'association pendant 48 heures, au bout desquelles il peut sortir, les suites opératoires étant excellentes.

Succès.

Obs. n° 39 Mr. M... Denis 35 ans.

Ce malade présentait une mucocèle frontale gauche, qui a été opérée selon la technique consistant à tapisser la cavité de greffons osseux prélevés au niveau de la crête iliaque gauche, assez profondément vu l'abondance du tissu osseux nécessaire. Au niveau du front, les suites opératoires sont tout à fait normales, mais au niveau de la cicatrice iliaque, retard de cicatrisation important avec persistance d'un suintement purulent un mois après l'intervention. On fait un prélèvement et le malade reçoit alors 4 Millions d'unités de l'association en injection intra-musculaires réparties sur les 24 heures. Le laboratoire montre :

- une culture de cocci Gram Positif.

- à l'antibiogramme ces souches sont sensibles à :

Framycétine, Diméthoxypénicilline, Kanamycine, Tétracycline, Erythromycine, Oléandomycine, Auréomycine, Novobiocine, Chloramphénicol.

Résistantes aux autres antibiotiques.

Le traitement est poursuivi 5 jours à cette dose, puis 6 jours à 3 Millions d'unités et l'écoulement se tarit.

Succès.

Obs. n° 40 Mr. D... Doudou 30 ans.

Malade ayant subi à la suite d'un accident un traumatisme laryngé. Une trachéotomie d'urgence a été pratiquée immédiatement. Le malade présente une sténose cicatricielle du larynx. On pratique une laryngoplastie.

Le malade reçoit le jour même une injection intra-musculaire bi-quotidienne d'un Million d'unités de l'association. On maintient cette dose pendant 15 jours, puis on arrête le traitement, la température étant stabilisée à 37° depuis 4 jours. Le malade fait alors un clocher thermique à 40°4 nécessitant la reprise du traitement aux mêmes doses. Localement l'état est tout à fait satisfaisant. On fait alors un cliché pulmonaire qui montre qu'il s'agit d'un épisode grippal : la température redescend d'ailleurs à 37° en 4 jours. On diminue les doses (1 Million d'unités) que l'on continue 5 jours encore, après avoir enlevé la sonde oesophagienne. Le malade va très bien il est apyrétique, il sort :

Succès.

Obs. n° 41 Melle M.... Christiane 19 ans.

Cette malade est hospitalisée pour un lymphangiome de la langue, atteignant le plancher buccal et s'étendant jusqu'à la région cervicale gauche. La cure de ce lymphangiome est pratiquée, il s'agit ici d'une troisième intervention, portant sur le tiers externe marginal gauche.

La malade reçoit une injection intra-musculaire de 1 Million d'unités de l'association par jour pendant 8 jours, les suites opératoires sont excellentes.

Succès.

Obs. n° 42 Mme W... Clarisse 46 ans.

Malade chez qui on découvre un anévrysme carotidien développé aux dépens de l'ethmoïde postérieur. Hémorragie importante à la première intervention qui ne peut être complète. On réintervient donc 3 fois (notamment pour lier la carotide primitive et les carotides externe et interne et combler la cavité avec une mèche serrée et de la cire de Horsley) La dernière intervention consiste en l'ablation de cette mèche et de la cire : la malade n'a pas resaigné.

Elle reçoit à titre préventif une injection intra-musculaire par jour pendant 8 jours de 1 Million d'unités de l'association.

Les suites opératoires sont satisfaisantes. Il n'y a notamment aucune complication infectieuse.

Succès.

Obs. n° 43 mR. C... Loucine 35 ans.

Ce malade présente une tuméfaction de la face antérieure du cou, ayant évolué par poussées successives : déjà opéré deux fois sans succès au Maroc, on conclut à un kyste thyroïdial, dont on pratique l'exérèse.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire bi-quotidienne de 1 Million d'unités de l'association pendant 8 jours. La température est normale, l'état local tout à fait satisfaisant.

Succès.

Obs. n° 44 mR. B... Jean 45 ans.

Ce malade est hospitalisé pour un cancer du sinus piriforme gauche, on pratique une pharyngo-laryngectomie avec curage ganglionnaire.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire toutes les 8 heures de 1 Million d'unités de l'association. Mais dès le lendemain on s'aperçoit qu'il existe une surinfection à pus bleu, le laboratoire met en évidence du

.../...

bacille pyocyanique. On continu le traitement à la même dose pendant une semaine, mais le pus bleu persiste. Il faudra attendre encore 15 jours d'un traitement identique pour qu'il disparaisse, après quoi, les suites opératoires sont satisfaisantes.

Succès.

Obs. n° 45 Mr. B... Léon 64 ans.

Ce malade est entré dans le service pour un cancer du larynx avec extension ganglionnaire. On pratique une laryngectomie totale avec curage, mais l'intervention nécessite le sacrifice du corps thyroïde dans sa totalité, avec les parathyroïdes. Dès que l'intervention est mise en route une perfusion intra-veineuse contenant, outre l'hormone parathyroïdienne, 7 Millions d'unités de l'association. Le malade est ainsi traité pendant 15 jours ; la température redevient ainsi progressivement à la normale. Les suites opératoires immédiates sont satisfaisantes.

Succès.

Obs. n° 46 Mr. G... Paul 56 ans.

Ce malade entre dans le service pour un cancer du larynx. On pratique une pharyngo-laryngectomie.

Il reçoit immédiatement en perfusion intra-veineuse 10 Millions d'unités de l'association pendant 4 jours. Néanmoins dès le premier pansement on note une surinfection, le pus est prélevé et le laboratoire montre :

- une purée de polynucléaire + ou - altérés.
- une flore abondante faite de cocci Gram + et de
- bacilles Gram -

A l'antibiogramme ces souches sont limitées à :
Erythromycine, Kanamycine.

Résistantes aux autres antibiotiques.

Mais il n'existe pas de bacilles pyocyaniques, comme on avait pu le craindre. Le malade reçoit alors 2 grammes par jour d'Erythromycine pendant 6 jours. Les suites opératoires sont satisfaisantes.

Il y a donc eu amélioration.

Obs. n° 47 Mr. B... Raymond 63 ans.

Ce malade présente un cancer du sillon amygdalo-glosse gauche, de la voute palatine gauche ainsi que du bord marginal de la langue du même côté. D'abord traité dans un premier temps par radiothérapie, il revient pour une extension de la localisation marginale de la langue. Une opération de DARGENT est pratiquée est pratiquée.

Le malade reçoit une injection intra-musculaire toutes les 8 heures de 1 Million d'unités de l'association pendant 1 mois. A ce moment on pratique une électrocoagulation de la loge amygdalienne et on continue le traitement aux mêmes doses 15 jours encore, bonnes suites opératoires.

Succès.

Obs. n° 48 Mr. C... Léopold 65 ans.

Ce malade est entré dans le service pour un cancer du sinus piriforme droit. Dans un premier temps on pratique un curage ganglionnaire. Dans un second temps, soit 12 jours plus tard, on pratique une laryngectomie totale.

Depuis le premier temps le malade reçoit une injection intra-musculaire toutes les 8 heures de 1 Million d'unités de l'association. Mais le malade reste fébrile. Puis les pansements se révèlent contenir du pus bleu ; surinfection par bacille pyocyanique. Le traitement est maintenu aux mêmes doses pendant 1 mois encore, en ajoutant localement de la Colistine-Pénicilline diluée dans 20 ml de sérum, dans les pansements. Au bout de la 3ème semaine la plaie est propre, mais il existe une perte de substance importante (pharyngostome).

.../...

Donc, après un traitement général et local par l'association le bacille pyocyannique a disparu en 3 semaines, mais il persiste un pharyngosome.

Amélioration.

Obs. n° 49 Mr. R... Charles 63 ans.

Ce malade est hospitalisé dans le service pour un cancer du sinus piriforme droit avec extension ganglionnaire. On pratique une pharyngo-laryngectomie avec curage ganglionnaire.

Le malade reçoit immédiatement 5 Millions d'unités de l'association en perfusion intra-veineuse par jour pendant 6 jours. Il se surinfecte néanmoins avec du bacille pyocyannique, que l'on découvre lors du 1^{er} pansement. On poursuit le traitement par voie intra-musculaire à raison d'une injection toutes les 8 heures pendant 25 jours. Le malade est de cette manière débarrassé du bacille pyocyannique en 15 jours. Mais il existe une nécrose tissulaire avec pharyngostome. Celui-ci a pu être d'ailleurs fermé par la suite.

Amélioration.

Obs; n° 50 Mr. V... D... L... 58 ans.

Ce malade est hospitalisé dans le service pour un cancer de la corde vocale droite avec extension ganglionnaire importante de ce côté. On pratique une laryngectomie totale avec évidemment ganglionnaire droit élargi .

Le malade reçoit immédiatement une injection intra-musculaire toutes les 8 heures de 1 Million d'unités de l'association. L'état général du malade est très altéré, la température oscille autour de 38°5, 39°. Au 6^{ème} jour la mort subite survient.

Echec.

Obs. n° 51 Mr. J... François 57 ans.

Malade hospitalisé pour un cancer de la corde vocale gauche sans extension ganglionnaire. Une corpectomie simple est pratiquée après thyrotomie.

Le malade reçoit une injection par jour de 1 Million d'unités de l'association pendant 7 jours. Les suites opératoires sont excellentes, le malade sort au 8 ème jour.

Succès.

Obs. n° 52 Mr. R... Maurice 46 ans.

Malade hospitalisé en urgence pour une dyspnée laryngée au cours d'un cancer de la base de la langue, atteignant l'épiglotte. Une trachéotomie est pratiquée.

Le malade reçoit une injection quotidienne de 1 Million d'unités de l'association par voie intra-musculaire. L'état général est désastreux ; malade cachectique, éthylique avec syndrome de Korsakoff. De ce fait aucune intervention ne peut être tentée. Après traitement de 10 jours aux doses indiquées, le malade part en placement dans une maison de repos. Il n'y a pas eu de surinfection, mais la fièvre persiste aux environs de 38° , 38°5.

Amélioration.

Obs. n° 53 Mr. M... Auguste 58 ans.

Ce malade est hospitalisé dans le service pour un cancer du sinus piriforme gauche, confirmé par la biopsie, s'accompagnant d'une adénopathie jugulo-carotidienne bilatérale.

On entreprend un traitement radiothérapique sous couverture antibiotique, réalisée par une injection intra-musculaire quotidienne de 1 Million d'unités de l'association. Ce traitement est poursuivi pendant 2 mois ; il n'y a aucune intolérance à l'association, pas de complication infectieuse.

Succès.

Obs. n° 54 Mr. W... Julien 67 ans.

Ce malade a été trachéotomisé d'extrême urgence pour une dysphé Laryngée . Sa glotte est alors impossible a examiner.

On prescrit une injection intra-musculaire bi-quotidienne de 1 Million d'unités de l'association. L'examen permet ensuite le diagnostic de cancer du larynx à point de départ épiglottique probable. On entreprend un traitement radiothérapique en conservant cette couverture antibiotique. Aucune complication infectieuse n'est à signaler.

Succès.

Obs. n° 55 Mr. M... Roger 57 ans.

Malade ayant subi une laryngectomie totale en 1962 pour cancer du larynx à point de départ épiglottique. Il est régulièrement suivi à la consultation externe et on voit apparaître ainsi un petit ganglion sous angulo-maxillaire droit, très dur. Le malade est immédiatement hospitalisé et on pratique un curage ganglionnaire d'urgence.

Il reçoit à titre préventif, pendant les 11 jours précédant l'intervention, une injection intra-musculaire bi-quotidienne de 1 million d'unités de l'association. Dès l'intervention, on augmente cette dose en prescrivant une injection intra-musculaire toutes les 8 heures, que l'on poursuit pendant 20 jours. La température redevient normale au 12 ème jour ; la cicatrisation est satisfaisante, légère lymphangite au début, ayant rapidement régressé. Autotal suites opératoires normales.

Succès.

Obs. n° 56 Mr. D... Olivier 55 ans.

Malade présentant un cancer de la vallicule. On pratique une pharyngo-laryngectomie partielle avec curage ganglionnaire après traitement radiothérapique.

.../...

Le malade reçoit préventivement une injection intra-musculaire de 1 Million d'unités de l'association pendant 5 jours. Immédiatement après l'intervention on passe à une injection toutes les 8 heures, dose qui est maintenue pendant 40 jours. La courbe thermique reste oscillante pendant 15 jours, puis se stabilise à 37°5. Localement il persiste une fistule latérale à la partie inférieure de l'incision, avec écoulement purulent ne s'étant tari que très lentement et laissant persister un léger suintement.

Amélioration.

Obs. n° 56 à 66 :

comprennent : 6 hommes

4 femmes

Hospitalisés pour amygdalectomie et ayant reçu pendant 48 heures à titre préventif 1 Million d'unités de l'association en injection intra-musculaire. Aucune complication n'a été signalée parmi ces 10 malades.

succès.

EXPOSE DES RESULTATS.

Tolérance de cette association par l'organisme :

Dans l'ensemble, la tolérance del'association COLISTINE-PENICILLINE a été parfaite. En effet, que ce soit :

- par voie intra-musculaire jusqu'à des doses de 4 Millions d'unités par jour.

- en perfusion intra-veineuse : 5 Millions et même 2 fois 10 Millions d'unités.

- en instillation endosinusienne de la solution non diluée.

- en aérosols.

- en instillation auriculaire de la solution diluée dans 20 ou 50 ml de sérum physiologique.

- pour des traitements ayant duré jusqu'à 33 jours au rythme de 1 injection intra-musculaire par jour de 1 Million d'unités, et même 3 injections par jour de 1 Million d'unités pendant 40 jours, nous n'avons observé aucun accident d'intolérance, et 1 seul incident allergique, lors d'une perfusion intra-veineuse de 5 Millions d'unités, à type d'éruption, que nous avons imputé à la PENICILLINE, et qui a d'ailleurs disparu avec l'arrêt de celle-ci, la COLISTINE ayant été poursuivie par voie intra-musculaire sans inconvénient, à la dose quotidienne de 3 Millions d'unités pendant 5 jours.

Activité :

Les résultats obtenus se composent de :

- 5 échecs
- 6 améliorations
- 55 succès.

Echecs :

Nous avons considéré comme échec tous les cas où le traitement par l'association COLISTINE-PENICILLINE s'est montré à lui insuffisant pour assurer la guérison, et où il a été nécessaire de lui substituer ou de lui

ajouter un autre antibiotique. Parmi nos 66 observations, cette éventualité s'est rencontré 5 fois :

Obs. n° 1

Chez ce malade, 10 ponctions de chaque sinus maxillaire, suivies d'instillation locale de COLISTINE-PENICILLINE, n'ont apporté qu'une faible et passagère amélioration. L'antibiogramme indiquait une résistance à la PENICILLINE et à la COLIMYCINE, qui a donc ici été cliniquement vérifié. D'autre part, l'affection que présentait ce malade durait depuis plusieurs années et avait été négligée jusqu'alors : le traitement médical était donc particulièrement malaisé dans ce cas.

Obs. n° 2

Chez ce malade, 10 ponctions du sinus maxillaire droit, suivies d'instillation locale de COLISTINE-PENICILLINE, ont constamment ramené du pus. Mais l'antibiogramme, fait sur le prélèvement de pus de la première ponction, indiquait une souche résistante à tous antibiotiques. De fait, le traitement par la RIFOCINE, entrepris par la suite, a été lui aussi un échec ; le malade est au-dessus des ressources de la thérapeutique médicale, un traitement chirurgical doit être proposé.

Obs. n° 4

Chez ce malade, aucune amélioration n'étant constatée, à partir de la 4 ème ponction on a remplacé l'injection de l'association par celle de TIFOMYCINE (suspension pour usage chirurgical), pour se conformer aux indications de l'antibiogramme. Mais bien que le CHLORAMPHENICOL ait figuré parmi les antibiotiques auxquels la souche était sensible, la 10 ème ponction ramenait toujours du pus. Il s'agissait donc d'une affection au-dessus des ressources de la thérapeutique médicale.

Obs. n° 12

Chez ce malade, porteur d'une otite qui s'est qui s'est bilatérale<sup>li-
sée</sup> malgré le traitement par la COLISTINE-PENICILLINE, nous avons été amenés à remplacer cette dernière par la STAPHYLOMYCINE. L'antibiogramme nous donnait une résistance à la PENICILLINE et à la COLISTINE. Néanmoins, lorsque le malade a été revu pour la première fois, le tympan paracentésé était en bonne voie de réparation, bien qu'il n'ait alors reçu que l'association. Quant au tympan du côté opposé, il était déjà le siège d'une importante réaction conjestive lors du premier examen, et on peut se demander si cet état n'était pas déjà irréversible.

Obs. n° 50

Chez ce malade, à l'état général déficient, le décès brutal est survenu 6 jours après l'intervention et la mise en route du traitement par l'association, sans surinfection, mais sans non plus que la température soit redescendue à la normale.

Ces 5 échecs sont constitués par 4 cas où l'association COLISTINE-PENICILLINE s'est montrée réellement insuffisante, comme l'a, à chaque fois, confirmé l'antibiogramme.

La mort du malade, dans l'observation n° 50, ne peut être considérée comme un échec de l'association, mais est due à la gravité propre de l'affection causale.

Améliorations :

Nous citerons en premier lieu l'observation n° 46 :

Ce malade, après intervention pour cancer du larynx, a été traité pendant 4 jours par 10 Millions de COLISTINE-PENICILLINE par voie intra-veineuse (perfusion), puis par 3 Millions d'unités par voie intra-musculaire, mais en association avec 1 gramme d'ERYTHROMYCINE. Son état est resté stationnaire plus d'un mois, puis s'est progressivement amélioré. La COLISTINE-PENICILLINE dans ce cas n'ayant pas été le seul antibiotique employé, il est impossible de juger correctement de son action.

.../...

Dans l'observation n° 8 : la malade, atteinte de sinusite aigue, est revue après 4 jours de traitement ; les signes généraux et fonctionnels ont disparu, mais les signes physiques persistent (pus au méat moyen droit). Mais la malade avait refusé les aérosols qui se sont révélés, dans des cas analogues, comme un excellent adjuvant du traitement général.

Chez le malade de l'observation n° 48, la pharyngolaryngectomie, intervention très mutilante, s'est compliquée malgré une importante couverture pré-opératoire à la COLISTINE-PENICILLINE, d'une surinfection par du bacille Pyocyannique. Le traitement a été maintenu, mais a été ajoutée, localement, dans les pansements, de la COLISTINE-PENICILLINE diluée. Le bacille Pyocyannique a finalement disparu au bout d'un mois de soins, au prix d'une nécrose tissulaire et d'un pharyngostome, dont on sait la relative fréquence dans ces interventions élargies, en dehors même de toute surinfection.

L'observation n° 49, est celle d'un malade opéré d'une pharyngolaryngectomie avec curage ganglionnaire, surinfecté dès le premier pansement par du bacille Pyocyannique. Il a présenté une nécrose tissulaire avec pharyngostome, mais le traitement général a fini par en venir à bout en 25 jours. Il y a eu un effet favorable de l'association COLISTINE-PENICILLINE sur le pyocyannique, mais au prix d'un traitement de longue durée qui n'a pas empêché une importante nécrose tissulaire. En fait là aussi, il faut reconnaître que la surinfection par le Pyocyannique n'est pas seule en cause, l'importance de la mutilation pouvant en effet partager la responsabilité du pharyngostome.

Nous citerons encore ici l'observation n° 52 : malade atteint de cancer du larynx inopérable vu son état général très médiocre (éthylisme chronique), trachéotomisé d'urgence pour dyspnée laryngée, qui n'a pas présenté de complication proprement dite, mais une fièvre persistante jusqu'à son départ pour la maison de repos.

Enfin, dans l'observation n° 56, ce malade a présenté un retard de cicatrisation, avec conservation de l'état général, sans nécrose tissulaire importante, malgré un traitement de 3 Millions d'unités de l'association par jour pendant 40 jours. Il est utile de noter que ce malade avait été, avant l'intervention chirurgicale, traité par 50 séances de radiothérapie.

Succès :

Nous avons considéré comme succès les cas où le traitement par l'association COLISTINE-PENICILLINE seule, a été suffisant pour guérir l'affection causale, ainsi que les cas où ce traitement ; institué de façon préventive, a permis d'éviter toute complication infectieuse.

Pour illustrer la première partie de cette définition, nous rappellerons les observations :

n° 3, sinusite maxillaire chronique gauche, guérie en 6 ponctions et instillations de COLISTINE-PENICILLINE.

n° 6, pansinusite droite et sinusite maxillaire gauche, complètement guéries cliniquement et radiologiquement en 4 ponctions à droite et 6 ponctions à gauche, suivies d'instillations de COLISTINE-PENICILLINE.

n° 7, également sinusite maxillaire, bilatérale, guérie en 3 ponctions-instillations.

Sur nos 4 observations de sinusite aigue, nous avons obtenu 3 fois la guérison, notamment en associant à la voie intra-musculaire les aérosols, et 1 fois une simple amélioration.

4 sur 5 de nos malades traités pour otites moyenne aiguë ont également guéri, dont 2 sans paracentèse, dans des délais n'excédant pas une semaine.

Nos 5 malades atteints d'angine aiguë pultacée et de rhinopharyngite purulente et traités par voie intra-musculaire, ont guéri en 4 à 5 jours avec des doses quotidiennes de 1 Million d'unités.

2 othématomes incisés, traités par voie générale et locale, ont également parfaitement guéri, sans périchondrite ni séquelle esthétique.

Enfin 1 cas d'épiglottite aiguë a spectaculairement guéri au bout de 3 jours de traitement par perfusion intra-veineuse de 10 Millions d'unités, suivi pendant 5 jours de 3 Millions d'unités par voie intra-musculaire.

L'action préventive de l'association se retrouve chez 38 de nos 43 malades hospitalisés pour interventions.

Chez 31 de ces malades, le traitement a été institué à titre préventif et aucun d'eux n'a présenté de complication post-opératoire ; un seul a subi une réaction allergique à la PENICILLINE, qui a régressé avec la suppression de celle-ci, la COLISTINE ayant été poursuivie sans autre inconvénient. Parmi ces 31 malades se trouvent 10 amygdalectomisés (6 hommes et 4 femmes) qui ont reçu à titre préventif 1 Million d'unités par jour pendant 48 heures, et n'ont présenté aucune complication.

Chez 12 de ces malades, hospitalisés pour affections néoplasiques et traités par l'association, 7 ont présenté des suites opératoires tout à fait normales.

Ce n'est donc que dans 5 cas parmi nos 43 malades hospitalisés que le traitement par l'association n'a pas été suivi de succès : il s'agissait de 5 cancers.

Au total, l'utilisation de l'association COLISTINE-PENICILLINE chez 66 malades porteurs d'affections otorhinolaryngologiques les plus diverses, a permis d'obtenir :

- 55 succès complets
- 6 améliorations
- 5 échecs

Ces résultats globaux montrent déjà à eux seuls l'intérêt de cette association. Leur analyse objective de façon plus particulière les avantages de celle-ci :

- La prévention des complications post-opératoires en chirurgie non cancéreuse est grâce à elle totale. Mais cette association COLISTINE-PENICILLINE prend toute sa valeur en copho-chirurgie. Elle permet en effet une protection au moins aussi large que la classique formule PENICILLINE-STREPTOMYCINE, sans aucune des contreparties labyrinthiques de cette dernière. Cette remarque s'applique à tous les autres antibiotiques toxiques pour l'appareil cochléo-vestibulaire.

- On peut se demander si, dans les cas que nous avons traités, d'autres antibiotiques n'auraient pas donné des résultats comparables. Il n'est pas possible de répondre dans tous les cas où le succès a été obtenu. Par contre, dans les 4 cas où l'échec s'est révélé être dû à une résistance élective du germe à l'association COLISTINE-PENICILLINE, confirmée par l'antibiogramme, (4 fois sur 5 échecs), 2 fois seulement l'utilisation d'un autre antibiotique a permis la guérison. On peut donc dire que bien souvent l'échec de cette association objective une résistance particulièrement importante du germe responsable à la plupart des autres antibiotiques connus actuellement. En effet :

. Le cas de l'observation n° 2 montre, qu'après échec de l'association COLISTINE-PENICILLINE, la RIFOCINE n'a pas été plus active, le germe en cause étant résistant à tous les antibiotiques testés (la RIFOCINE n'en faisait pas partie).

. Dans l'observation n° 4, le malade a reçu dès la 4 ème ponction de la TIFOMYCINE : la non plus le résultat n'a pas été favorable, la 10 ème ponction ramenant toujours du pus.

. Par contre, dans l'observation n° 14, le malade a reçu de la STAPHYLOMYCINE après échec de l'association, et le résultat a été favorable.

. Enfin, dans un cas de sinusite maxillaire chronique, le germe en cause s'est montré sensible à tous les antibiotiques sauf la COLISTINE : la TIFOMYCINE a donc été employée d'emblée. Le résultat a été rapide et favorable.

- La plupart de nos améliorations (ou succès incomplets), sont le fait d'affections cancéreuses. D'une façon générale, les résultats sont là comparables avec ceux des autres antibiotiques. Mais l'éventualité très particulière et très redoutable d'une surinfection pyocyanique, fait apparaître l'intérêt de l'association COLISTINE-PENICILLINE. L'action de la COLISTINE sur le bacille pyocyanique amène alors des guérisons qu'aucun antibiotique, prescrit par voie générale, ne peut obtenir. Cette action est d'ailleurs considérablement augmentée par l'utilisation locale de cette association.

- Enfin, dans l'ensemble, les doses employées ont été souvent beaucoup plus faibles que celles que l'on aurait été amené à prescrire si on avait utilisé la PENICILLINE seule.

C O N C L U S I O N S

=====

La COLISTINE est un antibiotique doté d'une action très spécifique sur les germes Gram négatif, et notamment le bacille Pyocyanique. Mais son spectre est limité, et n'intéresse en particulier aucun germe Gram positif. En couplant son action avec celle de la PENICILLINE, on obtient par contre une association au très large pouvoir . L'action de celle-ci a été étudiée sur 66 malades porteurs d'affections otorhinolaryngologiques les plus variées.

Les résultats obtenus ont été très satisfaisants. Seuls 5 échecs ont été observés, dont 4 correspondaient à une élective résistance du germe responsable à cette association, étendue d'ailleurs, pour 1 cas, à tous les autres antibiotiques. Dans 6 cas, l'amélioration a été incomplète. Dans les 55 autres cas, le succès a été complet.

L'intérêt de cette association prend toute sa valeur dans deux éventualités bien particulières :

- En cophochirurgie, elle permet une protection au moins aussi large que la classique formule PENICILLINE-STREPTOMYCINE, sans aucune des contreparties labyrinthiques de cette dernière.

- En carcinologie et en chirurgie plastique, elle réalise, prescrite à titre préventif, une prophylaxie presque absolue de la surinfection pyocyanique, qu'aucun antibiotique, prescrit par voie générale ne permet d'obtenir.

La toxicité de cette association prescrite par voie générale peut être considérée comme nulle. Les exceptionnelles réactions d'intolérance sont dues à la PENICILLINE. Elles n'enlèvent rien de l'intérêt de cette association, dont l'application en otorhinolaryngologie souligne la valeur.

B I B L I O G R A P H I E

=====

BAUX S.

L'infection chez les brûlés. L'apport de la Colimycine.

Ann. Chir. 1962, 16, n° 25-26, pp. 1827-1834.

BISERTE & DAUTREVAUX

C. R. Soc. biol. 1957, 151, 1888.

BOURDIAL & RICHARD.

Annales d'O.R.L. 1960, 77, n° 6, pp. 492-496

BRONDOLO E.

Considerazioni pratiche sulla Colomicina.

Gaz. Med. Ital. 1957, 116, 492/494.

CHABBERT Y.

Ann. Inst. Pasteur, 1953, 84, 545.

CHABBERT Y.

Rapp. au 111 ème Congrès de Bio. Clin. (Bruxelles 1957).

CHABBERT Y.

Ann. Inst. Pasteur 1953, 85, 122.

COASSOLO M.

L'impiego della assoc.

Colimicina-Penicillina in campo otorinolaringologico.

Minerva otorinol. 1958, 8, 73.

COURTIEU A.L. - MONNIER J.J. - DE LAJUDIE P. - GUILLERMET F.N.
Spectre antibactérien de la Colistine vis à vis de 1200 souches.
Ann. Inst. Pasteur 1961, supplément au n° 4, p. 14.

DAVEZAC J.F. & BUSSON A.
Presse médicale 1961, 69, n° 24, p.1085.

DEROT M. - GOURY M. - LAFFONT - ALBOUY.
Gazette Med. de France n° 9, 10 mai 1961, 68, 1169.

FONTANA A.
La nostra esperienza sull'impiego chirurgico della chirurgica della
Colimicina e della assoc. Colimicina-Penicillina.
Min.Chir. 1958, 13, 546.

FORNI P.V. & GUIDETTI E.
Minerva Medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 823.

FORNI P.V.
Minerva Medica 1956, 2 (suppl. au n° 77), 828.

FORNI P.V. & MOIRAGHI-RUGGENINI.
Med. Sperim. (Antibiotici) 1956, 30, 3.

FORTUMA R.
La Colimicina nella pratica chirurgica.
Min. Chir. 1958, 13, 498.

GARROD L.P.
Chemioth. della infezioni dell'apparato urinario.
Recenti progressi in medicina, 1955, 18, 1.

GIROUX J. & BEAULATON I.S.

Toxicité aigue du méthanesulfonate de Colistine chez la souris et le rat.
C.R. séance 19,11, 1962, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*. 1962, 22, 65.

GOMIRATO-SANDRUCCI M.

Minerva Medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 839.

HELMMEYER L. & WALTER A.M.

Antibiotika Fibel. Indik. und Anwendung der chemoth. und antibiotika. 1954

HIROHUMI & HISHIYAMA.

Colimicina otite media-

Shinyaku-Rinsho, 1955, 4, 8.

HIVET M. & KRIVINE J.M.

Entret. Bichat Therap. 1962 p. 17

HUTINEL B.

La Colimycine.

Thèse (Médecine), 1959, Paris.

KAGAN B.M. - MILTZER A. & LOCKE M.

Journ. Lab. Clin. Med., 1951, 37, 402. .

KASUO BABA.

Risultati des trattamento della pertosse con il Colimicina.

Chemoterapy, 1950, 2, 107.

KENSUKE, SATO, YASUKADO, MORIYASU.

Trattamento dell'otite media cronica con il Colimicina.

Shinyaku to Rinsho, 1954, 3, 625.

KOYAMA Y. & Coll.

Sul Colimicina, un nuovo antibiotico.

Journ. of Antibiotics (Japan), 1950, 3, 457.

KOYAMA YASUO.

Biological and chemical Nature of Colimycin.

International medico Surgical Meetings, Turin, juin 1957.

KURIHARA, SUZUKI.

Studies on the Chemical structure of Colimycin.

(Unpublished, in booklet (English).)

Published by Hayaku Antibiotics Res. Co Ltd, Tokyo (no date), 1-11.

LAJUDIE (P. de), PATTE S., PRADEAU B.

Ann. Biol. Clin. n° 7-9, 1959, 17, 486.

LANZA L., MORBIDELLI R.

Trattamento della pertosse con un nuovo Antibiotico : la Colimicina.

Minerva Pediatrica, 1957, 2, 816.

LESKI M.

La tolérance au méthanesulfonate de Colistine chez les insuffisants rénaux chroniques.

Thèse 1963, Paris.

MARCONI R.

Minerva Medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 851.

MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y., MARTIN L., HUTINEL B.

Revue Med. Franç. 1959. 40, n° 2.

MASANAO & YAMAUCHI.

Risultati dell'uso del Colimycin nelle forme chirurgiche gastro-intestinali.
Riv.Med.Univ. Hokkaido, 1953, 28, 1.

MOIRAGHI-RUGGENINI A.

Minerva Medica, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 836.

NAGAI K.

Studio sul Colimycin. Journ. of Antibiotics (Japan), 1951, 4, 7.

NAKAMURA F.

Trattam. della pertosse con antib.
Pediatria-Rinsho, 1950, 3, 6.

ORIA N., CRAVERO D.

Attività antibiotica in chirurgia di una associazione Colimicina-Penicillina
Minerva chirurgica 1958, 13, 790.

OTANI S.

Dell'utilità chirurgica del Colimicina.
Journ. of Antibiotics Japan 1951, 4, 7.

PATTE J.C., HIRSCH H. & CHABBERT Y.

Ann. Inst. Pasteur, 1958, 94, 621.

PROLO C.

Colimicina nel trattamento dell'uretriti non gonococciche.
Minerva dermatologica, 1957, 32.

PELLET M.

Cahiers médicaux lyonnais, 37, n° 7, sept. 1961. 461.

PULASKI E.J., BAKER & Coll.

Journ. Clin. Invest. 1949, 28, 1028.

ROBESCHI M. & FAVRO P.G.

Minerva medica 1956, 2, suppl. au n° 77, 855

PYOCHI & FUJII.

Journ. of Antibiotics, 1950, 3, 14, 1950.

SATORU, SAITO & Coll.

Pediatrics-Rinsho, 1951. 4, 6,

SCEVOLA G.

Minerva medica 1956, 2, Suppl. au n° 77, 865.

SCHONENBERG.

Les nouveaux antibiotiques. Sem. Hop. 14 Oct. 1961 (suppl. Inf. n° 39)

SELLA F. & MAZZEI D.

Boll. Istituto Sieroterap. Milanese. 1954, 33, 334.

TAKAKO & KITANISHI.

Sogo-igaku, vol. 2, 3, 1952.

TRAEGER J., PELLET M., LE TELLIER H.

Rev. Lyonnaise de medecine, 15 novembre 1961, 10, 1085

VENZONI.

Minerva chirurg. 1958, 15 avril, 13, 403.

Vu : Le Président de Thèse

Professeur Maurice AUBRY

Vu : Le Doyen de la Faculté
De Médecine de Paris

L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

